



受容体・チャネル遺伝子の改変修飾と疾病・治療モデル

著者	柳澤 輝行
雑誌名	日本薬理学雑誌
巻	122
号	5
ページ	365-366, 463
発行年	2003-11
URL	http://hdl.handle.net/10097/40207

受容体・チャネル遺伝子の改変修飾と疾病・治療モデル

序 文

今回、日本薬理学雑誌ミニ総説号に「受容体・チャネル遺伝子の改変修飾と疾病・治療モデル」を企画でき、関係者に心より感謝しております。本誌の実験技術や総説あるいは他の雑誌にも、ヒトの病気と相同、類似の病態を持ったモデル動物が次々と発表紹介されています。モデル動物の作成法には自然発症動物（「神様の実験ともいえる」突然変異種、多遺伝子が関係し選抜による系確立）と、人為的に作成したものがあります。後者の手法には外科的、薬物・毒物・放射線照射・微生物感染によるものや遺伝子変異・欠損・過剰発現などがあります。その代表例がノックアウトマウスです。疾患関連遺伝子に修飾を加え生体機能の変化を個体レベルから研究することが可能となりました。さらに、遺伝子の特定の部位を指定した点変異導入によってその遺伝子の機能の詳細を検討できます。このミニ総説集では、受容体としてエンドセリン受容体・プロスタノイド受容体・ヒスタミン受容体、イオンチャネルとしてカリウム K⁺チャネルと塩素イオン Cl⁻チャネルを掲げることとしました。それぞれの遺伝子の改変修飾で得られた病態は心不全、不整脈、種々のイオン輸送異常や骨粗鬆症、血栓症、心筋虚血一再灌流、高血圧と心肥大、疼痛関連です。内容が極めて多岐にわたり、研究手法はそれぞれですが、ヒトの病態を解明し、新治療法、特に薬物開発につなげたいとの思いは共通しています。「よいモデル動物あるところよい治療薬あり」ともいわれています。

「人が事実を用いて科学を作るのは、石を用いて家を造るようなものである。事実の集積が科学でないことは、石の集積が家でないのと同様である」、これはポアンカレ（数学者、『科学と仮説』）の言葉です。このミニ総説集で科学的に整合性をもって統合するのはきわめて困難ですが、次の視点を掲げたいと存じます。細胞膜レベル、代償機能面から、システム理論という視点についてです。また、それらに重ねて生物学的に考えたいと思います。すなわち、N.ティンバーゲン（1973 年ノーベル賞）が考えた動物の行動を理解するための 4 つの「なぜ」というものがあります。至近要因（直接の原因、メカニズム）、究極要因（進化的な意味、理由）、発達要因（発生・成長の過程でどう発達するか、習得過程）、系統進化要因（系統進化的にどのような起源を持つか、その動態や行動確立までの進化史）の視点です。我々の体内で機能している遺伝子・タンパク質複合体 **multimer**・小器官・細胞・組織・器官と器官系、そして個体と環境もこのような視点でみてはいかがでしょうか。当然、日々考えているとおっしゃる方は序文のこの先を飛ばしていただいても結構です。

取り上げたそれぞれの遺伝子産物は細胞膜に存在しています。膜の特殊性を考えてみたいと思います。細胞膜の進化の過程での出現は階層の異なる相当に複雑な出来事です (1)。

「細胞という形への組織化は可能な限り後期に起こった出来事であるに違いない．細胞化が必要になったのは，それが進化における情報処理上の問題（つまり遺伝子に蓄えられた情報をいかに評価するかという問題）を解決する唯一の手段だったからである．この問題は，自己複製する分子間での競争とかハイパーサイクルによる協同では解決不能だったのである」(2)．輸送面を扱ったのが， K^+ チャネルと Cl^- チャネルの総説ですが，ご存知のように両者はきわめて根源的なイオンチャネルであります．また，情報物質の受容も膜の大切な機能です．オータコイド受容体として最も普遍的な存在がプロスタノイド受容体です．プロスタノイドの生理・病態機能を考えると，どこにでもある細胞膜からその場や環境にとって必要な生理活性物質をそのつど生合成するという仕掛けをもちます．ヒスタミンもアミノ酸のヒスチジンを基質に局所の肥満細胞内や神経細胞内に顆粒・小胞として蓄えられて遊離され機能します．ホルモンと比較すると，血液を介して情報を入力し，ついで血中に分泌されてノコノコとやってくるよりも，エンドセリンなどのオータコイドこそ根源的ではあるが，むしろ理にかなっていて効率的であるとも考えられます．

モデル系を作成し疾患の病態をさらに深く知りさらには治療法の開発へとつなげたい．遺伝子変異・改変により得られた病態モデル動物みると，ゲノタイプ **genotype** とフェノタイプ **phenotype** とを関連付けたいにもかかわらず，ゲノムと組織，器官系さらには個体機能との対応が単純ではないことに気がつきます．代償する遺伝子のダブルノックアウトでようやく確認できるということもままあります．当教室でも，電位依存性 Ca^{2+} チャネル β_3 サブユニットノックアウトマウスを作成し，血圧や血管収縮性を検討しました．確かに血管平滑筋の Ca^{2+} 電流はほぼ半分になっているのに，収縮性は野生型と変わらず，血圧にいたってはむしろ食塩感受性の血圧上昇を示すまでにもなっています (3)．血圧調節関連遺伝子を操作してゲノタイプは決まっても，フェノタイプの動脈血圧という循環力学変数は，調節系の非常に多数の要素が複雑に統合されたシステムの中で決まってくるので，両タイプの関係は必ずしも直接の因果関係としては表れてこないのです．そのシステムにおける階層が違うからです．血液・体液循環系，腎，神経系，オータコイド・内分泌系などの液性因子等に関わる非常に多くの要素が統合されて動脈血圧は決定され，その中にはポジティブ及びネガティブ・フィードバック系が多重に，あるいは直列並列に組み込まれています (4)．疾患モデル動物を使って実験してみると，その疾患が報告どおりに起きないこともあります．遺伝的要因に環境が加わってはじめて疾患という現象が生じるとはよく言われますが，動物の環境がヒト疾患の発症・増悪環境と異なっているためでしょうか．疾患モデル動物を開発するだけでなく，疾患モデル動物が必ず発症する環境条件を見つけることも研究課題となります．

フィードバック系を介した代償機能といえば，以下のようなものがあります．酵素活性の産生物によるフィードバック的抑制，調節遺伝子による遺伝子発現調節，アゴニスト刺激の後に来る受容体のダウンレギュレーション．腎臓の代償機構，機械的ストレスに対する心血管系の肥大．胎生期より乳幼児期早期にかけて生じる脳障害ではいわゆる脳の可塑性といわれる代償機能．外科手術で臓器を摘出しても残存臓器や他の臓器の機能により生体機能を補完できるとか，傷害された関節をかばう四肢関節の代償，脳卒中や脳障害後の脳の可塑性に基づく代償機構．代償機能がなければ生体は上に述べたような病態が一気に

重篤化し個体の死につながります。心筋に内因性に備わった Frank-Starling 機序や交感神経機能や液性因子が亢進することによって得られる代償機能は短期間では生存に必須ではあるが、慢性的には悪循環のループを形成し、増悪因子となります。代償機構の破綻の病態は動脈硬化、腎不全、心不全、不整脈による突然死などです (Fig. 1)。

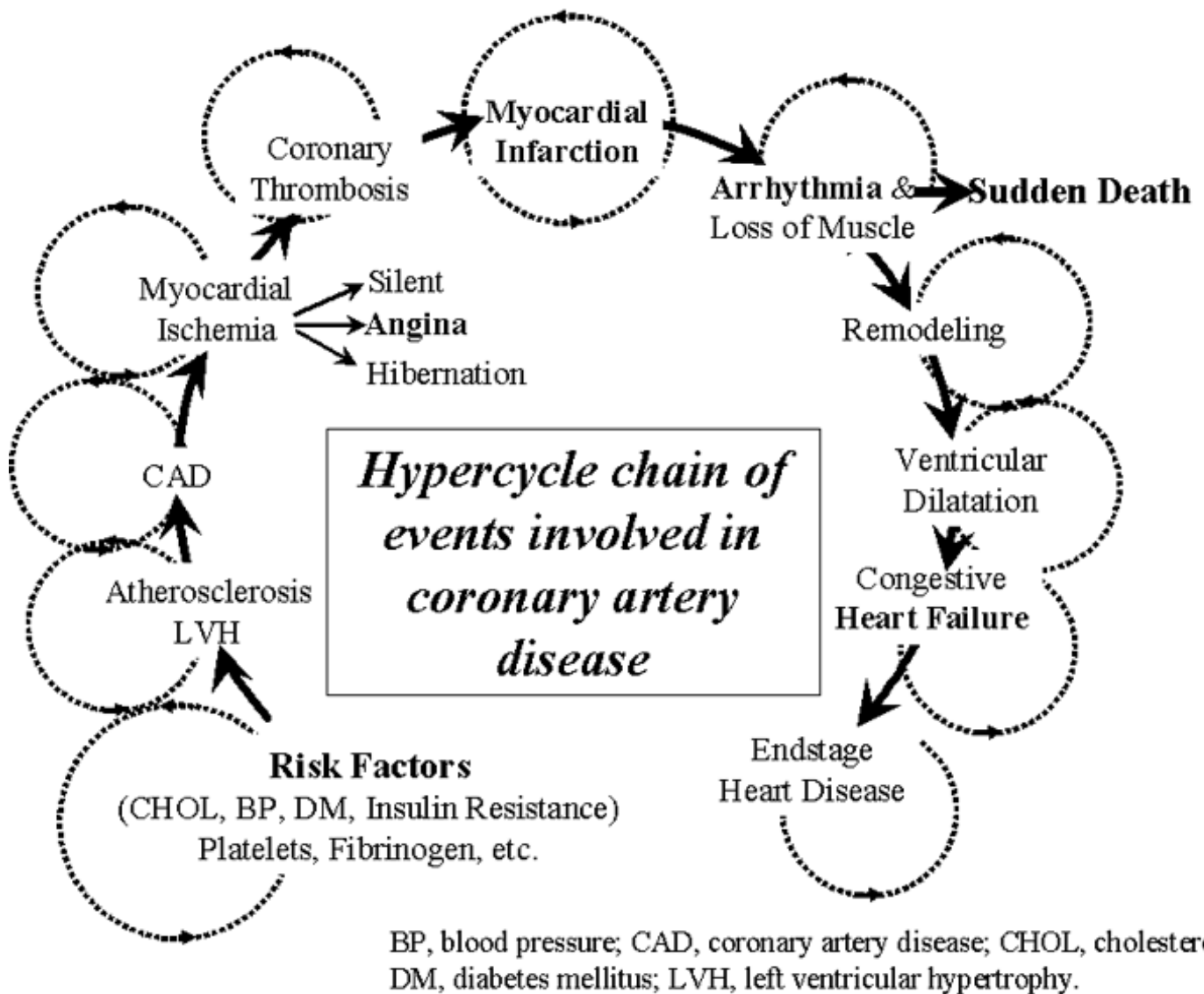


Fig. 1 Hypercycle chain of events involved in coronary artery disease.

BP, blood pressure; CAD, coronary artery disease; CHOL, cholesterol; DM, diabetes mellitus; LVH, left ventricular hypertrophy. (modified from ref. 6)

システム理論として今も仰がれるのは、ノーバート・ウィーナーのサイバネティックス cybernetics です。新しい理論が次々と登場してきましたが、散逸構造論（イリヤ・プリゴジン；外部からエネルギーを取り入れて、中でエントロピーを消費しそれを外部に代謝し

ていくことによって、秩序を形成していく生命システム), オートポイエシス autopoiesis (マテューラナ, ヴァレーラ), 自己組織化 (エンリッヒ・ヤンツ), ハイパーサイクル hypercycle (M・アイゲン; 系がそれぞれ別個に確立してから組み合わせるのではなく, 相互依存と促進の関係で発展したとする複合サイクルのモデル) らが有名です. 階層を順番に追いながら上位機能へとつなげてゆき, システムとして生体機能を理解しその病態を演繹的に極めてゆく方法とは逆に, 遺伝子改変動物から下りて来る見方に適しているかもしれません.

新機能のタンパク質をつくり進化的原動力となるのは分子の鋳掛け屋 molecular tinker (ブリコラージュ) であり, モジュールを基にした設計が進化において初発の時代から進歩を決定し, 積み上げ方式で精巧な生命の設計図を作ってきたと考えられています. 実際に mRNA から次々とタンパク質が翻訳されしかるべき形態に折りたたまれる過程で, モジュールを基本として安定な中間体であるモルテングロビュール溶融小球体 molten globule 構造をとるとされています (5). 進化の過程で種々の試練に対する問題解決方法として, 生命は試行錯誤と選択性を駆使し, 希少性を扱うために最適化を用い, 革新を創造するために富裕性を利用し, 予測不可能性をマスターするための自然の処方箋が一見とりあえずの鋳掛け屋仕事とモジュール設計なのです. 階層を意識し複雑な系をそれぞれの安定な複合中間体ともいえるモジュール化したサブアセンブリーで解析を行うことも必要です. モジュールは遺伝子から環境までの種々レベルで存在しています. 中間の層は下位層に対して自律的でかつ目的となり, 上位層に対しては従属的で手段となる. すなわち, 中間層は両義的な性質, 両面性をもつこととなります. そして, 安定な中間体形成こそ偶然ではない生命の必然の方向性を定めると考えます.

2003 年 10 月

柳澤 輝行

東北大学大学院医学系研究科 分子薬理学

-
- 1) ド・デューブ C 著, 三代俊治, 長野敬訳: 生命の封じ込め. In:細胞の秘密ー生命の実体と起源を探る 医学書院 1992, p.255-264.
 - 2) Eigen M et al. The origin of genetic information. Sci Am 1981;244:88-118.
 - 3) Murakami M et al. Modified cardiovascular L-type channels in mice lacking the voltage-dependent Ca^{2+} channel β_3 subunit. J Biol Chem 2003 278: 43261-43267 (Aug 2003; 10.1074/jbc.M211380200).
 - 4) 菅弘之. ポストゲノム研究におけるフィジオーム (統合生理学) 研究の必要性. 日本生理誌 2003;65(4・5):145-146.
 - 5) Branden C, Tooze J. Folding and flexibility. In: Introduction to Protein Structure (2nd Ed.) Garland Pub. Inc.; 1998. p.89-120.
 - 6) Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am Heart J 1991;121:1244-1263.

著者プロフィール 柳澤輝行（やなぎさわ てるゆき）

東北大学大学院医学系研究科教授

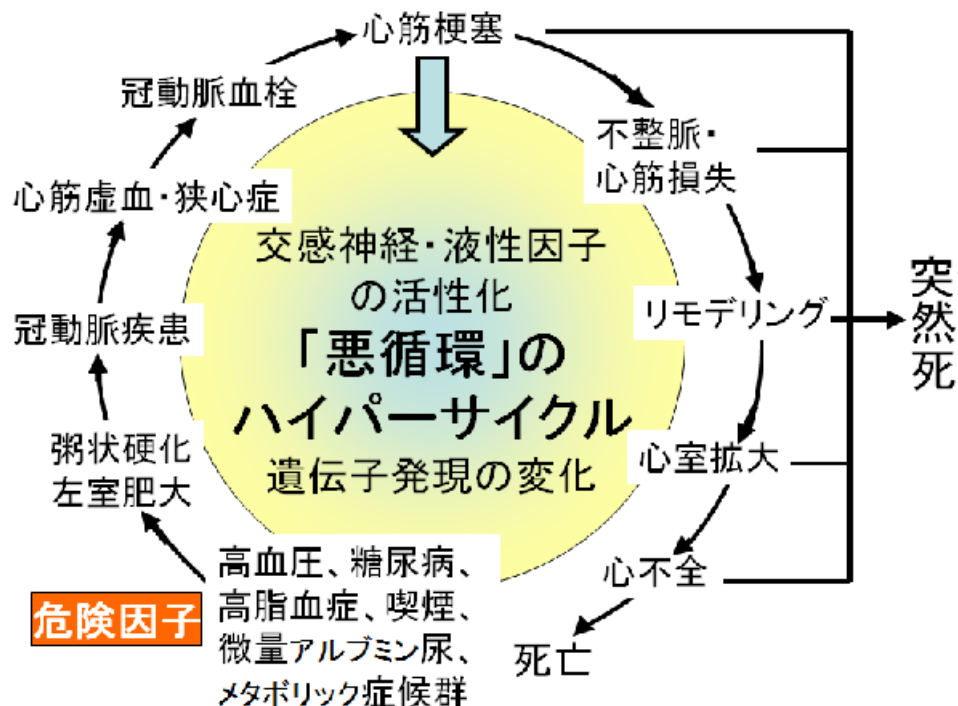
1976年東北大学医学部卒業、80年東北大学大学院医学研究科修了（平則夫教授、ニコランジル(SG-75)のカリウムチャネル開口作用機序の発見）、80年東北大学医学部第二薬理学講座助手、80年ペンシルベニア大学医学部生理学教室留学（Martin Morad 教授）、90年東北大学医学部第二薬理学講座講師、92年同講座助教授、95年同講座教授、97年大学院教授、現在に至る。

研究テーマ：循環器系薬理学、情報伝達系、分子構造と機能

趣味：読書（文字と付くものは何でも、とにかく乱読です）

2010年1月8日 追加

循環器疾患の連続性 cardiovascular continuum



循環器疾患（心血管疾患）の連続性。患者の予後を改善し医療費抑制のためにも、患者の生活行動にも介入する疾患管理 disease management が求められる。生活習慣病のうち、食事・運動習慣に起因する4疾患・症状（高血圧・2型糖尿病・肥満・高脂血症）は、虚血性心疾患、脳卒中、慢性腎臓病 CKD の危険因子であり、それらの疾患の一次・二次予防のためには栄養・運動処方や禁煙を基盤とした薬物治療が重要である。図では心筋梗塞を強調しているが、危険因子から心不全までのすべての段階で、交感神経・液性因子の活性化により悪循環のハイパーサイクルが進行する。ハイパーサイクルとは、花と昆虫の共進化のようにたがいに影響しあう系がそれぞれ別個に確立してから組み合わせるのではなく、相互依存と促進の関係で発展する複合サイクルのことである。悪循環に関与する液性因子としてはレニン・アンギオテンシン・アルドステロン RAA 系、エンドセリン ET-1、種々のオートコイドやサイトカインがある。生体には心筋保護効果につながる神経（副交感神経）・液性因子（ANP, BNP, NO, PGI₂ など）もある。リモデリングが一方的に進むだけではなく、リモデリングが逆に進むリバースリモデリングが期待できる治療薬もある（例、スタチン系薬物による動脈硬化の退縮、Ca 拮抗薬による肥厚中膜の退縮、 β 受容体遮断薬、ACE 阻害薬、ARB、アルドステロン拮抗薬などによる心肥大の退縮）。メタボリック症候群は肥満を背景に、血圧高値、脂質異常、耐糖能障害からなる複合疾患概念である。メタボリック症候群高血圧や糖尿病などの診断が確立する前から診断され、高血圧や糖尿病の発症自体や心血管疾患の発症リスクになることが知られている。

『新薬理学入門』第3版、南山堂、2008年、p128より改変